

BEST AVAILABLE COPY

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開  
⑫ 公開特許公報 (A) 昭63-88123

⑬ Int.Cl.  
A 61 K 31/20  
7/16  
// C 07 C 53/126  
57/03  
(A 61 K 31/20  
31/045)

識別記号 ACK

厅内整理番号 7330-4C  
6971-4C

⑭ 公開 昭和63年(988)4月19日  
7330-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全 5 頁)

⑮ 発明の名称 新規鰐歯用剤

⑯ 特 願 昭61-235359

⑰ 出 願 昭61(1986)10月2日

特許法第30条第1項適用 昭和61年3月10日 社団法人日本薬学会発行の「日本薬学会第106年会講演要旨集」に発表

⑱ 発明者 難波 恒雄 富山県富山市五福末広町2556番地の4 富山県職員住宅1の104

⑲ 発明者 服部 征雄 富山県射水郡小杉町南太閤山2番地の1 富山医科大学職員宿舎4の401

⑳ 発明者 津田 喜典 石川県金沢市平和町2丁目28番60号

㉑ 発明者 宮地 久美 富山県富山市五福九区433-48 コーポ水島18号

㉒ 出願人 鮎居薬品工業株式会社 富山県東砺波郡福野町野尻457番地の1

明細書

1. 発明の名称

新規鰐歯用剤

2. 特許請求の範囲

飽和脂肪酸（直鎖および分岐脂肪酸を含）、不飽和脂肪酸および不飽和アルコールの1種または2種以上を有効成分とする鰐歯用剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は鰐歯用剤に関する。さらに詳しくは、本発明は、トリデカン酸、テトラデカン酸、ベンタデカン酸などの飽和脂肪酸、あるいは12-メチルベンタデカン酸、13-メチルテトラデカン酸、14-メチルベンタデカン酸、10-メチルドデカノ酸、11-メチルトリデカン酸、12-メチルテトラデカン酸、13-メチルベンタデカン酸、14-メチルヘキサデカン酸などの分岐脂肪酸、あるいは9-シス-テトラデセン酸、10-シス-ペンタデセン酸、9-シス-ヘキサデセン酸、10-シス-ヘプタデセン酸、6-シス-オクタデセン酸、9-シス-オクタデセン酸、11-シス-オクタデセン酸、9-シス、12-シス-オクタデカジエン酸などの不飽和脂肪酸、あるいは11-シスードセノール、12-シス-トライデセノール、9-シス-テトラデセノール、10-シス-ペンタデセノール、9-シス-ヘキサデセノール、10-シス-ヘプタデセノール、9-シス、12-シス-オクタデカジエン酸、6-シス、9-シス、12-シス-オクタデカトリエノール、9-シス、12-シス、15-シス-オクタデカトリエノール、9-トランス-テトラデセン酸、9-トランス、12-トランス-オクタデカジエン酸などの不飽和脂肪酸、あるいは11-シスードセノール、12-シス-トライデセノール、9-シス-テトラデセノール、9-シス-ヘキサデセノールなど、不飽和アルコールの1種または2種以上を有効成分とする鰐歯用剤に関するものである。

特開昭63-88123 (2)

歯並とは一般に虫歯と呼ばれているものであり、歯が吸収性かつ進行性に破壊される疾患でその罹患率は高くて高く、現代における公衆衛生上の重要な問題となっている。

最近の研究成果によれば、歯並の原因は、口腔内細菌群、歯中、ストレプトコッカス・ミュータンス (*Streptococcus mutans*) が、食物中の蔗糖を基質としてグルコシルトランスフェラーゼの作用により、不溶性かつ粘着性のグルカン (D-グルコースから成る直鎖) を合成し、歯の平滑面に付着し、そこで増殖し細菌の歯である歯石を形成することにあるとされている。この歯石中の細菌は歯表面により歯を産生し、歯の組織の脱灰が進行し歯並となると考えられている。

歯並の本質と生因がこのように感染症であるため、その予防及び進行防止のためにはその原因となる口腔内細菌群の殺滅が必要とされる。

従来、歯並防止のため、口腔内細菌を駆逐検試しようとする研究が多く行なわれており、例えば、ペニシリン等の抗生物質、クロルヘキシジン等の

し、これらの化合物が歯並用剤として充分利用できることを見出した。

本発明に係わる歯並用剤は、媒薬、防腐剤、水溶剤等の保湿剤、トローチ、含嗽剤、塗布剤、チューリングム等として使用するもので、有効成分として上記飽和脂肪酸、分岐脂肪酸、不飽和脂肪酸、不飽和アルコールを1種または2種以上を配合してなる。

以下、試験例、配合例を挙げて具体的に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

#### 試験例

検体：飽和脂肪酸、分岐脂肪酸、不飽和脂肪酸、不飽和アルコールは、フナコシ薬品株式会社（〒101 東京都千代田区神田駿河台2-3）より購入した。純度は全て99%以上のものを用いた。

歯並病原菌：大阪大学医学部小谷尚三教 授から見分けられた *Streptococcus mutans* MT-5091 を用いた。

最小培養阻止濃度（MIC）の決定：2倍希釈系列で検体を含むBHI 培地を調製し、これ

殺菌剤を用いた研究成果がある。

しかし、抗生物質の使用は、口腔内、歯内細菌群を著しく殺死し、また歯肉返し口腔内に殺死することが必要なため、種々の耐性菌を出現させる結果となり抗生物質本来の利用時の妨げになる。

クロルヘキシジンは、含嗽剤として一部市販されているが、長期使用時、口腔内細菌の増殖と真菌類の増殖や舌苔の変色、炎症などの副作用があることが知られている。そこで、安全性が高く、歯並原因菌を駆逐する添剤の発見が望まれていた。

本発明者は、さきに特開昭57-85319号公報「歯並用剤」等により、和漢薬による歯並の予防及び進行防止剤の発明を開示したが、以後更に現立研究を重ねた結果、本発明を完成した。

従来、一部の脂肪酸がグラム陽性菌に対して増殖抑制作用が報告されているが、歯並原因菌に対する試みられていないかった。本発明者は、飽和脂肪酸、分岐脂肪酸、不飽和脂肪酸、不飽和アルコールの一連の化合物を用いてストレプトコッカス・ミュータンス菌の最小阻止濃度を研究

に前培養した *S. mutans* 菌を約10<sup>6</sup>個/ml になるよう加え37℃で48時間培養した。培養後、肉眼的に菌の生育の有無を判定し、MICを決定した。

#### 結果の判定

飽和脂肪酸、分岐脂肪酸、不飽和脂肪酸、不飽和アルコールの *S. mutans* 菌に対する最小阻止濃度（MIC）を調べた結果、それぞれの脂肪酸のMICは例別の反応に非常に強く左右されることが判明した。

i) 饱和脂肪酸では、C<sub>12</sub>～C<sub>18</sub>（トリデカン酸、オクタデカン酸、ペンタデカン酸）に強い抗菌作用があり、これより炭素数が増減すると作用は著しく減少した。

ii) 分岐脂肪酸では、イソ系列では13-メチルテトラデカン酸、14-メチルペンタデカン酸に、アンテイソ系列では12-メチルテトラデカン酸、13-メチルペンタデカン酸、14-メチルヘキサデカン酸に強い抗菌作用が認められ、これより炭素数が増減すると作用は著しく減少した。

iii) 不飽和脂肪酸では、モノエン酸の10-シ

# BEST AVAILABLE COPY

特開昭63-88123(3)

スーアヘプタデセン酸、6-シス-オクタデセン酸、11-シス-オクタデセン酸に強い抗菌作用が認められた。C<sub>11</sub>-シス-ジエン酸、C<sub>11</sub>-シス-トリエン酸も認めた抗菌作用が認められた。

レ) 不飽和アルコールでは、C<sub>11</sub>、～C<sub>14</sub>に強い抗菌作用が認められ10-シス-ペントデセノールが、最も強い抗菌作用を示した。またC<sub>11</sub>-シス-ジエノール、C<sub>11</sub>-シス-トリエノールも強い抗菌作用を示した。

脂肪酸、脂肪アルコールは、一般に遺伝型あるいはグリセライド、ワックス等として広く自然界に分布しており、多くの食品中に含まれ取扱されている。従ってこれらは、最も安全性物質であり、その殺菌用剤としての利用は期待がもてる。

人工甘味料	0.1
液体	3.0
水	残り
100	

#### 配合例3 含糖用殺剤

通常の方法により、以下に示す処方により含糖用殺剤を得る。なお、数値は重量部を示す。

筋ニリン酸ナトリウム	15
炭酸水素ナトリウム	55
ポリエチレングリコール	3.0
モノフルオロリン酸ナトリウム	0.5
香料	4.0
クロルヘキシジン	0.05
クエン酸	15
エタノール	6.0
液体	1.0
100	

#### 配合例4 うがい剤

次の処方に従ってうがい剤を製する。

グリセリン	8.5
色鉛削液(青色3号)、0.4%	0.01
はっか油	0.15

#### 医薬品

##### 配合例1 捨体

通常の方法により、以下に示す処方により捨体を得る。なお、数値は重量部を示す。

筋ニリン酸カルシウム2水和物	45
カルボキシメチルセルロース	1.0
グリセリン	20
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5
香料	1.0
人工甘味料	0.1
フッ化ナトリウム	0.1
液体	0.2
水	残り
	100

##### 配合例2 トローチ

通常の方法により、以下に示す処方によってトローチを得る。なお、数値は重量部を示す。

アラビアガム	6.0
フラクトース	20
グルコース	20
マルトース	30
香料	0.1

エタノール	10
液体	3
水	77.84
100	

##### 配合例5 チュアブル錠

下記処方に従ってチュアブル錠を製する。

マンニトール	89
マクロゴール6000	3.5
メチルセルロース	0.7
乾燥無水ケイ酸	1.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5
タルク	0.3
液体	5
	100

##### 配合例6 チューインガム

下記処方に従ってチューインガムを製する。

ガムベース	65.5
マンニトール	28.5
グリセリン	0.5
香料	1.0
液体	5.0
	100

# BEST AVAILABLE COPY

特開昭63-88123(4)

## 配合例7 口腔用ペースト

下記处方に従って口腔用ペーストを型する。

マクロゴール 4000	48
マクロゴール 400	48
カルボポール 934 (商品名)	0.5
香料	0.5
栓体	5
	100

## 配合例8 口腔用ペースト

下記に従って口腔用ペーストを型する。

白色ワセリン	87
滑動パラフィン	7.5
香料	0.5
栓体	5
	100

表1 軽微感染のストレプトコッカス ミュータンスに対する抗腫瘍作用

試験物	二重結合数	拮抗範囲	MIC (mg/ml)
C <sub>8:0</sub>	オクタン酸	>200	
C <sub>9:0</sub>	ノナン酸	>100	
C <sub>10:0</sub>	デカン酸	>100	
C <sub>12:0</sub>	ドデカン酸	100	
C <sub>13:0</sub>	トリデカン酸	12.5	
C <sub>14:0</sub>	テトラデカン酸	2.5	
C <sub>15:0</sub>	ペンタデカン酸	2.5	
C <sub>16:0</sub>	ヘキサデカン酸	>100	

表2 分子量のストレプトコッカス ミュータンスに対する抗腫瘍作用

イソ肥育鶏	MIC (mg/ml)	アントラキン酸	MIC (mg/ml)
1-0-メチルオクタデカン酸	100	0-メチルオクタデカン酸	100
1-1-メチルオクタデカン酸	100	1-0-メチルオクタデカン酸	2.5
1-2-メチルトリデカン酸	12.5	1-1-メチルトリデカン酸	12.5
1-3-メチルオクタデカン酸	3.13	1-2-メチルオクタデカン酸	3.13
1-4-メチルベニシアデカン酸	6.25	1-3-メチルベニシアデカン酸	1.68
1-5-メチルヘキサデカン酸	50	1-4-メチルヘキサデカン酸	3.13
1-6-メチルヘptaデカン酸	200	1-5-メチルヘptaデカン酸	200
1-7-メチルオクタデカン酸	200	1-6-メチルオクタデカン酸	200
1-8-メチルノナデカン酸	200		

表3 分子量のストレプトコッカス ミュータンスに対する抗腫瘍作用

試験物	シル	トリオキサン	MIC (mg/ml)
C <sub>12:1</sub>	11-シルオクタデカン酸	100	
C <sub>13:1</sub>	12-シルトリオキサン酸	100	
C <sub>14:1</sub>	9-シルトリオキサン酸	15.0	9-トリアシルトリオキサン酸
C <sub>15:1</sub>	10-シルトリオキサン酸	10.0	
C <sub>16:1</sub>	8-シルヘキサデカン酸	6.35	8-トリアシルヘキサデカン酸
C <sub>17:1</sub>	10-シルヘptaデカン酸	3.13	
C <sub>18:1</sub>	6-シルオクタデカン酸	3.13	6-トリアシルオクタデカン酸
C <sub>19:1</sub>	7-シルオクタデカン酸	100	7-トリアシルオクタデカン酸
C <sub>20:1</sub>	11-シルオクタデカン酸	100	11-トリアシルオクタデカン酸
C <sub>21:1</sub>	9-シルヒドロオクタデカン酸	3.13	9-トリアシルヒドロオクタデカン酸
C <sub>22:1</sub>	6-シル-9-シル-11-シルスチラガトリエニン酸	6.35	
C <sub>23:1</sub>	6-シル-11-シル-15-シルスチラガトリエニン酸	100	
C <sub>24:1</sub>	6-シル-11-シル-15-シル-オクタデカトリエン酸	6.35	
C <sub>25:1</sub>	7-シル-11-シル-15-シル-オクタデカトリエン酸	100	7-トリアシル-オクタデカトリエン酸

BEST AVAILABLE COPY

時間昭63-88123 (5)

図4 シス和アルコールのストレプトコッカヌムーキンに付する結合物

試験番号	構造式	MTC (μg/ml)	
		シス	トランス
C <sub>11,1</sub>	10-シス-ウンダセノール	50.0	
C <sub>12,1</sub>	11-シス-ドテセノール	3.13	
C <sub>13,1</sub>	12-シス-トリセノール	3.13	
C <sub>14,1</sub>	9-シス-タトラデセノール	6.25	9-トランス-タトラセノール 6.25
C <sub>15,1</sub>	10-シス-ベンタセノール	0.78-1.56	
C <sub>16,1</sub>	9-シス-ヘキサセノール	1.56	9-トランス-ヘキサセノール 25.0
C <sub>17,1</sub>	10-シス-ヘptaセノール	12.5	
C <sub>18,1</sub>	6-シス-オクタセノール	100	6-トランス-オクタセノール 100
C <sub>18,1</sub>	9-シス-オクタセノール	100	9-トランス-オクタセノール 100
C <sub>19,1</sub>	11-シス-オクタセノール	100	11-トランス-オクタセノール 100
C <sub>18,2</sub>	9-シス,12-シス-オクタデカジエノール	12.5	9-トランス,12-トランス-オクタデカジエノール 100
C <sub>18,3</sub>	6-シス,9-シス,12-シス-オクタデカトリエノール	0.78	
C <sub>19,3</sub>	6-シス,12-シス,13-シスオクタデカトリエノール	1.56	